

BF

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 04266879 A

(43) Date of publication of application: 22.09.82

(51) Int. Cl C07D303/12
 C07D309/30
 C07D309/32
 // B01J 23/42
 B01J 23/44
 C07B 61/00

(21) Application number: 03047288

(71) Applicant: CHISSO CORP

(22) Date of filing: 21.02.91

(72) Inventor: KANEKO CHIKARA
SATO MASAYUKI

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE
 COMPOUND FOR SYNTHESIZING
 PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE AND
 OPTICALLY ACTIVE INTERMEDIATE COMPOUND

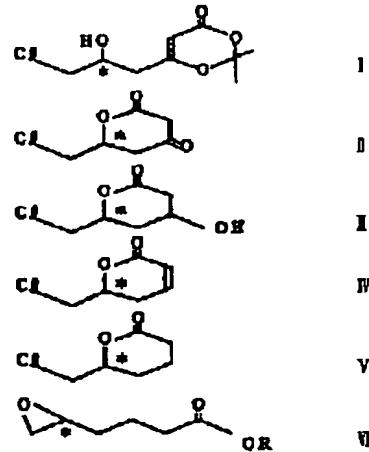
which is then treated in an alcoholic solvent (e.g. methanol or ethanol) under basic conditions to afford the objective compound expressed by formula VI (R is methyl or ethyl).

(57) Abstract:

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

PURPOSE: To readily and efficiently obtain the subject compound by lactonizing a specific optically active compound, reacting hydrogen with the resultant compound in the presence of a catalyst, then carrying out dehydrating reaction, further reacting the dehydration product with hydrogen and treating the prepared product under specified conditions.

CONSTITUTION: Optically active 2,2-dimethyl-6-(3-chloro-2-hydroxypropyl)1,3-dioxin-4-one expressed by formula I is treated under basic conditions (e.g. sodium carbonate) to carry out removal of acetonide and lactonization. Thereby, a compound expressed by formula II is prepared and subsequently reacted using a catalyst such as palladium in an atmosphere of hydrogen to provide a compound expressed by formula III, which is then subjected to dehydrating reaction under acidic conditions to afford a compound expressed by formula IV. The resultant compound expressed by formula IV is subsequently reacted with a palladium catalyst in the atmosphere of hydrogen to provide a compound expressed by formula V,



BEST AVAILABLE COPY

(14)

特開平4-266879

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
C 07 B 61/00

識別記号 庁内整理番号 F I
300

技術表示箇所

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-266879

(43) 公開日 平成4年(1992)9月22日

(51) Int.Cl.⁵
C 07 D 303/12
309/30
309/32
// B 01 J 23/42
23/44

識別記号
7822-4C
D 6701-4C
6701-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数6(全14頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-47286

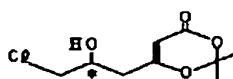
(22) 出願日 平成3年(1991)2月21日

(71) 出願人 000002071
チツソ株式会社
大阪府大阪市北区中之島3丁目6番32号
(72) 発明者 金子 主税
宮城県仙台市太白区八木山本町2-35-19
(72) 発明者 佐藤 雅之
宮城県仙台市太白区桜木町10番17号
(74) 代理人 弁理士 藤本 博光 (外2名)

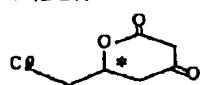
(54) 【発明の名称】 生理活性物質合成用光学活性化合物の製造法および光学活性中間体化合物

(57) 【要約】

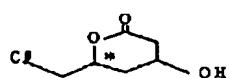
【構成】 式



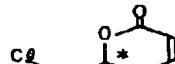
で表される光学活性2,2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、式



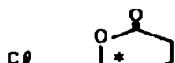
で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4,-ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ、式



で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オンとし、つぎにこの化合物を脱水反応することにより式



で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて式



で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンを合成する。

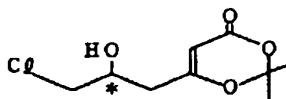
【効果】 少ない合成ステップで、新規な光学活性6-置換テトラヒドロピラン-2-オン誘導体が得られる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

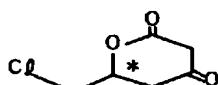
【化1】



で表される光学活性2,2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、式

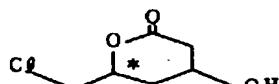
10

【化2】



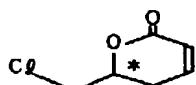
で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4,-ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ式

【化3】



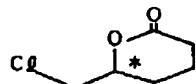
で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を脱水反応することにより式

【化4】



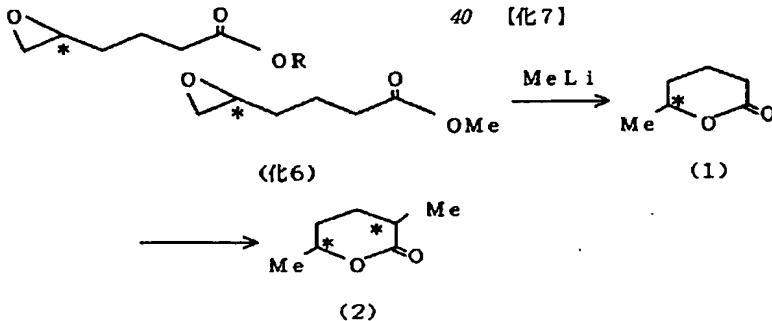
で表される光学活性6-クロロメチルヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて式

【化5】



で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンとし、この化合物をアルコール溶媒中塩基性条件下で処理し一般式

【化6】



で表される光学活性5,6-エポキシヘキサン酸エステル類を製造することからなる生理活性物質合成用光学活性化合物の製造法（ただし、各式において、*は不斉炭素原子を示し、Rはメチル基、エチル基を示す）。

【請求項2】 請求項1記載のごとく式化1を出発物質として、式化2、式化3および式化4を経由し式化5で表わされる光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンを製造することからなる生理活性物質合成用光学活性化合物の製造法。

10

【請求項3】 請求項1の式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4-ジオン。

【請求項4】 請求項1の式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン。

【請求項5】 請求項1の式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オン。

【請求項6】 請求項1の式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

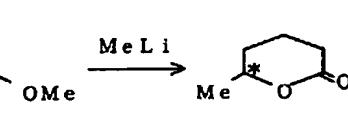
【産業上の利用分野】 本発明は、生理活性物質の合成出発物質として有用な光学活性化合物を提供することであり、詳しくは光学活性5,6-エポキシヘキサン酸エステル類および光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンの製造法およびその製造において有利である新規な光学活性中間体化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 光学活性5,6-エポキシヘキサン酸エステル類は各種の生理活性化合物の出発物質として有用な化合物である。たとえば、(K. Mori et al., *Tetrahedron*, **41**, 541 (1985)、およびW. H. Pirke et al., *J. Org. Chem.* **44**, 2126 (1979)) 化6で示す5,6-エポキシヘキサン酸エステル類はつぎの化7で示すようにメチルリチウム試薬を作用させることにより5-ヘキサノリド(1)へ誘導されさらに2-メチル-5-ヘキサノリド(2)に誘導されるがこのうち(2R,5S)体はXylocopa hirutissimaの性フェロモンの主要成分である。

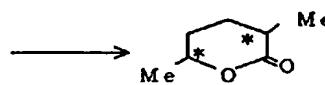
【化7】

40



(化6)

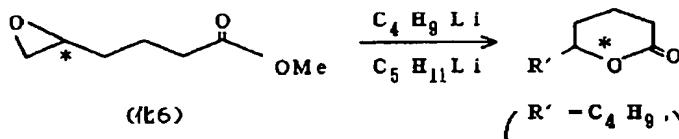
(1)



(2)

3

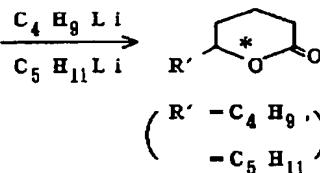
(以下本明細書において*は不斉炭素原子を示す)。また、鈴木らはChem. Pharm. Bull. 38, 2381 (1980)において(1)式の化合物の類縁*



4

*体としてR'がブチル基、ペンチル基である化合物(3)の合成を開示している。

【化8】

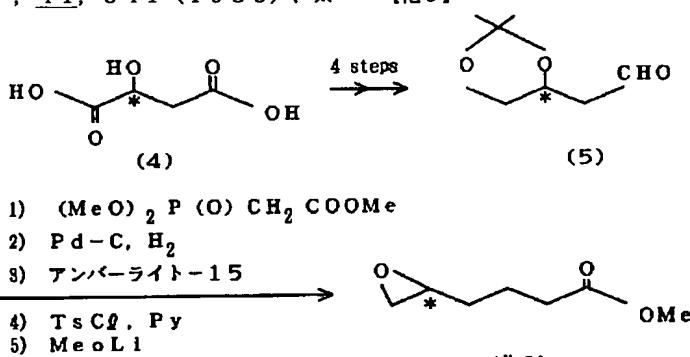


(3)

※M. Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 38, 2381 (1990)に記載されている。

【0006】しかし、天然に存在するリンゴ酸から9段階の反応を行い合成されておりとても効率的とはいえない。すなわちつぎの化9で示すように、S-(-)-リンゴ酸(4)から4段階で製造されたアルデヒド(5)にホーナー・ウイティヒ反応、還元、脱アセトナイト化、トシリ化、エポキシ化を順次施さなければ合成できない。

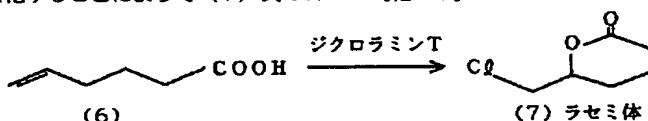
【化9】



【0007】一方、B. Damine et al., J. Org. Chem., 46, 3552 (1981)には、つぎの化10で示すように不飽和酸(6)にジクロラミンTを用いて塩素化することによって(7)式の★

★6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンの合成法が示されているがラセミ体しか得ることができない欠点がある。

【化10】



【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生理活性化合物の合成出発物質として有用な光学活性化合物を提供することであり、具体的には光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類および中間体の効率よい製造法を提供することである。また、その光学活性な新規な中間体化合物を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる目

的を達成すべく銳意研究を行った結果、前記式化1で示される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンを出発原料に用いることにより光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類を光学純度よく得られ、また、この製造に必要な新規な光学活性化合物を得ることを見いだし本発明を完成するに至った。

【0010】本発明の第一の製造法の光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類の製造法は、前記一般式

5

化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロビル)-1, 3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、前記一般式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2, 4, -ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ、前記一般式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を脱水反応することにより前記一般式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて前記一般式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンを得ることからなる。

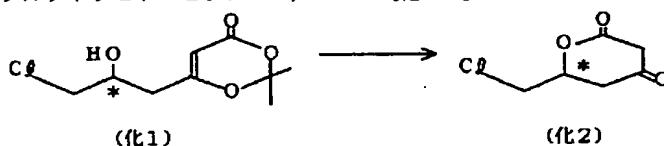
【0011】本発明の第2の製造法である光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピランの製造法は、前記式化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロビル)-1, 3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、前記式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2, *

6
*4, -ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ、前記式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を脱水反応することにより前記式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて前記式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンを得ることからなる。

10 【0012】本発明の光学活性化合物は、第1に前記式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2, 4-ジオン、第2に前記式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン、第3に前記式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オン、および第4に前記式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンである。

【0013】本発明の光学活性5, 6-エボキシヘキサン酸エステル類の製造法をさらに具体的に説明する。第一段ではつぎの化11で示す反応を行なう。

【化11】

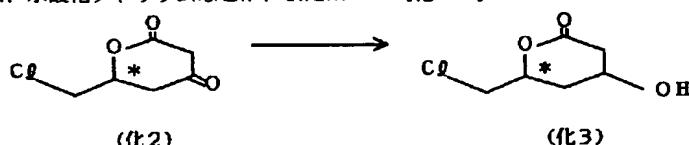


すなわち、式化1で示される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロビル)-1, 3-ジオキシン-4-オンを塩基性条件下で処理することによって1段階で脱アセトナイト、ラクトン化を行い式化2で示される化合物が得られる。ここで使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが、また※

※溶媒としてはメタノール、エタノール、ヘキサン、ヘブタン、ベンゼン、トルエン、THF等が挙げられる。反応温度は室温で十分であるが、還流温度で反応することによって反応時間の短縮も可能である。

【0014】第二段ではつぎの化12で示す反応を行なう。

【化12】

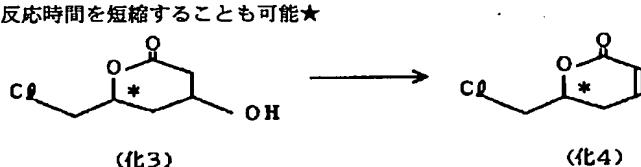


すなわち、式化2で示される化合物に水素雰囲気下バラジウム触媒、白金触媒等汎用に用いられる触媒を作用させることにより、式化3で示される化合物を合成することができる。反応は大気圧、室温で十分進行するが加圧、加熱することにより反応時間を短縮することも可能★

★である。

40 【0015】第二段ではつぎの化13で示す反応を行なう。

【化13】



すなわち、式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オンを酸性

条件下で脱水反応を行なうことにより、式化4で表される6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オンを得ること

50

7

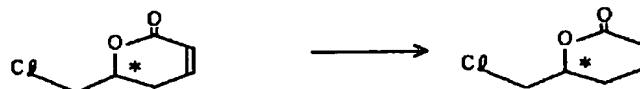
とができる。生成した水の除去方法としてはベンゼン、トルエン等の非水溶媒を用いての共沸操作によっても可能であるし、モレキュラーシーブス等の脱水剤を系中に投入して脱水を行うことも可能である。

*

8

*【0016】第四段ではつぎの化14で示す反応を行なう。

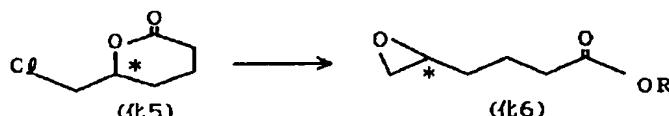
【化14】



(化4)

(化5)

すなわち、化4で表される6-クロロメチルジヒドロビラン-2-オンに水素雰囲気下バラジウム触媒、白金触媒等汎用に用いられる触媒を作用させることにより式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンを合成することができる。反応は大気※



(化5)

(化6)

すなわち、式化5で表される6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンを塩基性条件下処理することによって1段階で式化6で表される光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類を得られる。ここで使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが、また溶媒としてはメタノール、エタノールが挙げられる。ここで溶媒としてメタノールを用いることによって(化6)のRがメチルである化合物を、エタノールを用いることによってエチルである化合物を得ることができる。反応時間は室温で十分であるが、還流温度で反応することによって反応時間の短縮も可能である。

【0018】また、本発明第1の製造法において使用する式化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンの両鏡像体を使いわけることにより、式化6で表される光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類の両鏡像体をつくりわけることができる。

【0019】本発明の光学活性化合物は、前記本発明の第1の製造法における中間体化合物であり、それぞれ式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2, 4-ジオン、式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロビラン-2-オン、式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロビラン-2-オン、および式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンである。

【0020】これらの本発明の光学活性化合物の製造は、前記の本発明の光学活性5, 6-エポキシヘキサン

mp 98~99°C

[a] D²⁵ -82.6° (cO. 29, MeOH)

9

元素分析値 計算値: C, 44.44; H, 4.35; C1, 21.58
実測値: C, 44.54; H, 4.27; C1, 21.57

IR (CHCl₃): 1775, 1740 cm⁻¹IH-NMR δ: 2.62~2.95 (2H, m), 3.12~4.28
(4H, m), 4.58~5.38 (1H, m)

【0023】(実施例2) (+)-6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4-ジオン(式(化2)の化合物)の製造

(+)-2,2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オン(99%eeのもの)470mg(2.13ミリモル)、炭酸カリウム441mg(3.20ミリモル)、メタノール

mp 98~99°C

[a] D²⁵ +83.4° (c 1.07, MeOH)

元素分析値 計算値: C, 44.44; H, 4.35; C1, 21.58
実測値: C, 44.54; H, 4.27; C1, 21.57

IR (CHCl₃): 1775, 1740 cm⁻¹IH-NMR δ: 2.62~2.95 (2H, m), 3.12~4.28
(4H, m), 4.58~5.38 (1H, m)

【0024】(実施例3) (+)-6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン(式化3)の化合物の製造

実施例1で得た(-)-6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4-ジオン 270mg(1.66ミリモル)、酢酸エチル10ml、二酸化白金100mg、の混合

[a] D²⁰ +13.3° (c 1.25, CHCl₃)IR (CHCl₃): 1735, 3425 cm⁻¹

IH-NMR δ: 1.65 (1H, br), 1.79~1.87 (1H, m)
2.37~2.43 (1H, m), 2.52 (1H, dd)
2.93 (1H, dd), 3.68~3.76 (2H, m)
4.28~4.35 (1H, m), 4.45~4.51
(1H, m)

および(-)-6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オン(6)48.1mg(収率20%)

[a] D²⁰ -0.77° (c 1.03, CHCl₃)IR (CHCl₃): 1740 cm⁻¹

IH-NMR δ: 1.58~2.12 (4H, m), 2.41~2.53
(1H, m), 2.60~2.67 (1H, m),
3.63 (1H, dd), 3.69 (1H, dd),
4.50~4.56 (1H, m)

を得た。

【0025】(実施例4) (-)-6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オン(式(化4)の化合物)の製造
実施例3で得た(+)-6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン50mg(0.304ミリモル)、p-トルエンスルホン酸57.8mg(0.304ミリモル)、ベンゼン5mlの混合物を30分還流

[a] D²⁵ -144.8° (c 3.09, CHCl₃)IR (CHCl₃): 1730 cm⁻¹

IH-NMR δ: 2.54~2.59 (2H, m), 2.71 (1H, dd)

した。反応終了後、ベンゼンを蒸留水を加えジクロロメタンで抽出し無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン:酢酸エチル 4:1)に付し、(-)-6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オン35.8mg(収率81%)

11

12

3. 76 (1H, dd), 4. 64~4. 71 (1H, m)
 6. 05~6. 09 (1H, m), 6. 91~6. 95
 (1H, m)

を得た。

【0026】(実施例5) (-)-6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オン(式(化5))の化合物の製造

実施例4で得た(-)-6-クロロメチルヒドロビラン-2-オン150mg(1.024ミルモル)、酢酸エチル*

-2-オン146mg(収率96%)

[a] $D^{25} = -0.77^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)

IR ($CHCl_3$) : 1740 cm^{-1}

1H -NMR δ : 1.58~2.12 (4H, m), 2.41~2.53
 (1H, m), 2.60~2.67 (1H, m),
 3.63 (1H, dd), 3.69 (1H, dd),
 4.50~4.56 (1H, m)

を得た。

【0027】(実施例6) (-)-5,6-エボキシヘキサン酸メチル(式(化6))の製造実施例5

で得た(-)-6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オン48.7mg(0.328ミルモル)、メタノール1mlの混合物に水冷下炭酸カリウム67.9mg(0.

4.92ミルモル)を加え30分、さらに室温で5時間攪拌した。メタノールで留去したのち得られた残査に10%

[a] $D^{25} = -13.6^\circ$ (c 1.94, $CHCl_3$)

(文献値 [a] $D^{25} = -16.02^\circ$ (c 0.58, $CHCl_3$))

IR ($CHCl_3$) : 1740 cm^{-1} (文献値 1740)

1H -NMR δ : 1.49~1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t),
 2.48 (1H, dd), 2.75 (1H, dd),
 2.92 (1H, m), 3.68 (3H, s)
 (文献値 1.49~1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t),
 2.48 (1H, dd), 2.75 (1H, dd),
 2.92 (1H, m), 3.68 (3H, s))

【0028】

【発明の効果】生理活性化合物の合成の出発物質として有用な光学活性5,6-エボキシヘキサン酸エステル類の製造において、従来より合成ステップが少ない効率的な製造法が提供された。また、上記製造法に必要な新規な光学活性化合物である化2で表される、光学活性6-

*ル6ml、10% - パラジウム - 炭素60mg、の混合物を水素雰囲気下2時間攪拌した。反応終了後触媒を濾過で除去し、溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン:酢酸エチル5:1)に付し、(-)-6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オン146mg(収率96%)

※%塩酸を加え中和しジクロロメタンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残査として純粋な(-)-5,6-エボキシヘキサン酸メチル(式(化6))の化合物)35.4mg(収率75%)を得た。またこのものの物性値はよく文献値(M. Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull., 38, 2381 (1990))と一致した。

クロロメチルテトラヒドロビラン-2,4-ジオン、化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロビラン-2-オン、化4で表される光学活性6-クロロメチルヒドロビラン-2-オンおよび化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンが提供された。

【手続補正書】

【提出日】平成3年11月21日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

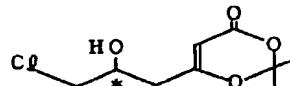
【書類名】明細書

【発明の名称】生理活性物質合成用光学活性化合物の製造法および光学活性中間体化合物

【特許請求の範囲】

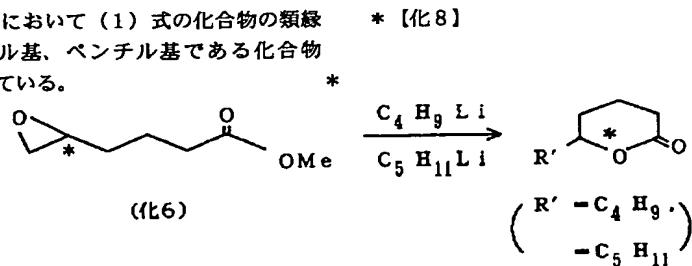
【請求項1】式

【化1】



で表される光学活性2,2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジオキシン-

2381(1980)において(1)式の化合物の類縁体としてR'がブチル基、ペンチル基である化合物(3)の合成を開示している。



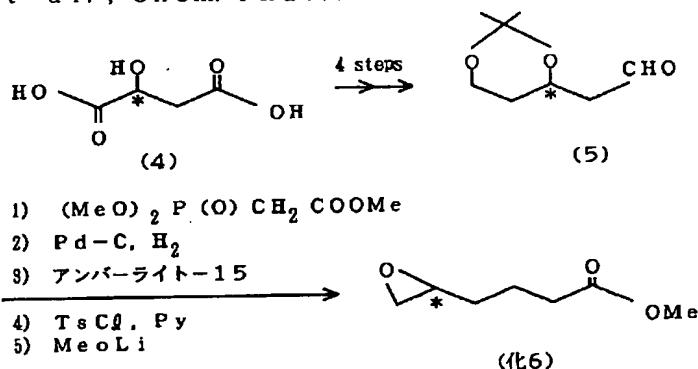
【0003】生理活性化合物が不斉炭素を有している場合、複数の立体異性体が存在するが、通常有利な特性を示すのはそのうち1つである。それゆえ生理活性化合物の合成の出発物質にラセミ体あるいは低い光学純度であるものを用いた場合、目的物が十分な生理活性を発現しない。そのため、出発物質として供される化合物は十分な光学純度を有していることが望ましい。

【0004】光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類は各種有用生理活性化合物の合成原料として知られているが、合成法はK. Mori et al., Tetrahedron., 41, 541 (1985)、M. Suzuki et al., Chem. Pharm.

※m. Bull., 38, 2381 (1990)に記載されている。

【0005】しかし、天然に存在するリンゴ酸から9段階の反応を行い合成されておりとても効率的とはいえない。すなわちつぎの化9で示すように、S-(-)-リンゴ酸(4)から4段階で製造されたアルデヒド(5)にホーナー・ウイティヒッ反応、還元、脱アセトナイト化、トシリ化、エポキシ化を順次施さなければ合成できない。

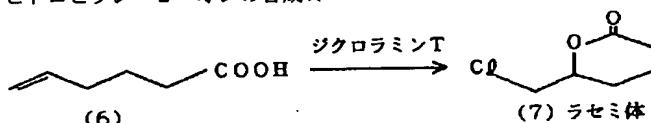
【化9】



【0006】一方、B. Damine et al., J. Org. Chem., 46, 3552 (1981)には、つぎの化10で示すように不飽和酸(6)にジクロラミンTを用いて塩素化することによって(7)式の6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンの合成★

★法が示されているがラセミ体しか得ることができない欠点がある。

【化10】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生理活性化合物の合成出発物質として有用な光学活性化合物を提供することであり、具体的には光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類および中間体の効率よい製造法を提供することである。また、その光学活性な新規な中間体化合物を提供することである。

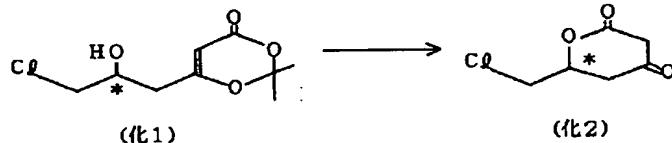
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる目的を達成すべく鋭意研究を行った結果、前記式化1で示される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンを出発原料に用いることにより光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類を光学純度よく得られ、ま

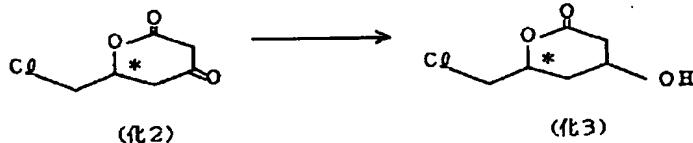
た、この製造に必要な新規な光学活性化合物を得ることを見いだし本発明を完成するに至った。

【0009】本発明の第一の製造法の光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類の製造法は、前記一般式化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、前記一般式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2, 4, -ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ、前記一般式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロビラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を脱水反応することにより前記一般式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロビラン-2-オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて前記一般式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンとし、この化合物をアルコール溶媒中塩基性条件下で処理し前記一般式化6で表される光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類を得ることからなる。

【0010】本発明の第2の製造法である光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビランの製造法は、前記式化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンのラクトン化を行い、前記式化2で表される*



すなわち、式化 1 で示される光学活性 2, 2 - ジメチル - 6 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロビル) - 1, 3 - ジオキシン - 4 - オンを塩基性条件下で処理することによって 1 段階で脱アセトナイト、ラクトン化を行い式化 2 で示される化合物が得られる。ここで使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが、また溶媒としてはメタノール、エタノール、ヘキサン、ヘブ※



すなわち、式化2で示される化合物に水素雰囲気下パラジウム触媒、白金触媒等汎用に用いられる触媒を作用させることにより、式化3で示される化合物を合成することができる。反応は大気圧、室温で十分進行するが加圧、加熱することにより反応時間を短縮することも可能

*光学活性 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4, - ジオンとし、この化合物に触媒の存在下水素を作用させ、前記式化 3 で表される光学活性 6 - クロロメチル - 4 - ヒドロキシテトラヒドロビラン - 2 - オンを得る。つぎにこの化合物を脱水反応することにより前記式化 4 で表される光学活性 6 - クロロメチルジヒドロビラン - 2 - オンを得る。つぎにこの化合物を触媒の存在下水素を作用させて前記式化 5 で表される光学活性 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2 - オンを得ることからなる。

【0011】本発明の光学活性化合物は、第1に前記式化2で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2,4-ジオン、第2に前記式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン、第3に前記式化4で表される光学活性6-クロロメチルジヒドロピラン-2-オン、および第4に前記式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロピラン-2-オンである。

【0012】本発明の光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類の製造法をさらに具体的に説明する。第一段ではつきの化11で示す反応を行なう。

[化 11]

※タン、ベンゼン、トルエン、THF等が挙げられる。反応温度は室温で十分であるが、還流温度で反応することによって反応時間の短縮も可能である。

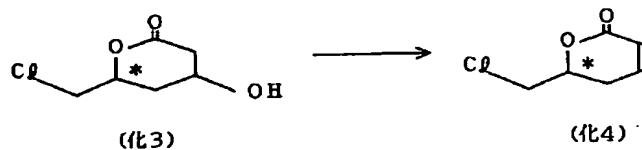
【0013】第二段ではつきの化12で示す反応を行なう。

【化12】

である。

【0014】第二段ではつきの化13で示す反応を行なう。

〔化13〕

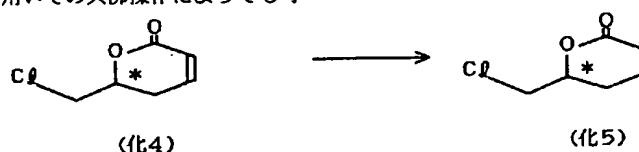


すなわち、式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロビラン-2-オンを酸性条件下で脱水反応を行なうことにより、式化4で表される6-クロロメチルヒドロビラン-2-オンを得ることができる。生成した水の除去方法としてはベンゼン、トルエン等の非水溶媒を用いての共沸操作によっても可*

*能であるし、モレキュラーシーブ等の脱水剤を系中に投入して脱水を行うことも可能である。

【0015】第四段ではつぎの化14で示す反応を行なう。

【化14】

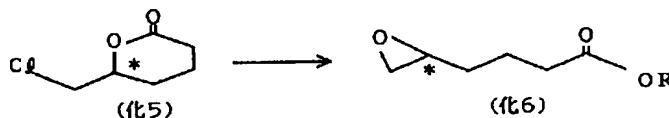


すなわち、化4で表される6-クロロメチルヒドロビラン-2-オンに水素雰囲気下バラジウム触媒、白金触媒等汎用に用いられる触媒を作用させることにより式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンを合成することができる。反応は大気圧、室温で十分進行するが加圧、加熱することにより反※

※応時間を短縮することも可能である。

【0016】第5段ではつぎの化15で示す反応を行なう。

【化15】



すなわち、式化5で示される6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンを塩基性条件下処理することによって1段階で式化6で表される光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類を得られる。ここで使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが、また溶媒としてはメタノール、エタノールが挙げられる。ここで溶媒としてメタノールを用いることによって(化6)のRがメチルである化合物を、エタノールを用いることによってエチルである化合物を得ることができる。反応時間は室温で十分であるが、還流温度で反応することによって反応時間の短縮も可能である。

2-オン、式化4で表される光学活性6-クロロメチルヒドロビラン-2-オン、および式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンである。

【0019】これらの本発明の光学活性化合物の製造は、前記の本発明の光学活性5, 6-エポキシヘキサン酸エステル類の製造法において必要な中間段階まで反応を行なうことにより達成される。また、出発物質の式化1で表される光学活性2, 2-ジメチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オンの両鏡像体を使いわけることにより、中間体の光学活性化合物のそれぞれの両鏡像体をつくりわけることができる。

【0020】本発明の第2の製造法は前記第1の製造法において式化1を出発物質として、式化2、式化3、および式化4を経由し式化5で表される光学活性6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2-オンの製造法である。

【0021】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

(実施例1) (-)-6-クロロメチルテトラヒドロビラン-2, 4-ジオン、式化3で表される光学活性6-クロロメチル-4-ヒドロキシテトラヒドロビラン-

(-) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - ジオキシン - 4 - オン (98%eeのもの) 940mg (4. 26ミリモル)、炭酸カリウム 882mg (6. 39ミリモル)、メタノール 10mlの混合物を室温において12時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し残渣を10%HClで中和*

* し酢酸エチルで抽出後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出液ヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1) に付し、(-) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4 - ジオン 510mg、(収率74%)を得た。mp 98 ~ 99°C

[a] D^{25} - 82. 6° (c 0. 29, MeOH)

元素分析値 計算値 : C, 44. 44; H, 4. 35; Cl, 21. 58

実測値 : C, 44. 54; H, 4. 27; Cl, 21. 57

IR (CHCl₃) : 1775, 1740cm⁻¹

1H-NMR δ : 2. 62 ~ 2. 95 (2H, m), 3. 12 ~ 4. 28 (4H, m), 4. 58 ~ 5. 38 (1H, m)

【0022】(実施例2) (+) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4 - ジオン (式(化2)の化合物) の製造

(+) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - ジオキシン - 4 - オン (99%eeのもの) 470mg (2. 13ミリモル)、炭酸カリウム 441mg (3. 20ミリモル)、メタノール*

* 5mlの混合物を室温において9時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し残渣を10%HClで中和し酢酸エチルで抽出後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出液ヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1) に付し、(+)-6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4 - ジオン 270mg、(収率79%)を得た。mp 98 ~ 99°C

[a] D^{25} + 83. 4° (c 1. 07, MeOH)

元素分析値 計算値 : C, 44. 44; H, 4. 35; Cl, 21. 58

実測値 : C, 44. 54; H, 4. 27; Cl, 21. 57

IR (CHCl₃) : 1775, 1740cm⁻¹

1H-NMR δ : 2. 62 ~ 2. 95 (2H, m), 3. 12 ~ 4. 28 (4H, m), 4. 58 ~ 5. 38 (1H, m)

【0023】(実施例3) (+) - 6 - クロロメチル - 4 - ヒドロキシテトラヒドロビラン - 2 - オン (式化3) の化合物の製造

実施例1で得た (-) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4 - ジオン 270mg (1. 66ミリモル)、酢酸エチル 10ml、二酸化白金 100mg、の混合★

★物を水素雰囲気下7時間攪拌した。反応終了後触媒を濾過で除去し、溶媒を留去して残渣として 2, 4 - トランス : 2, 4 - シス = 5. 8 の混合物である (+) - 6 - クロロメチル - 4 - ヒドロキシテトラヒドロビラン - 2 - オン (2) 199. 6mg (収率73%)

[a] D^{20} + 13. 3° (c 1. 25, CHCl₃)

IR (CHCl₃) : 1735, 3425cm⁻¹

1H-NMR δ : 1. 65 (1H, br), 1. 79 ~ 1. 87 (1H, m)
2. 37 ~ 2. 43 (1H, m), 2. 52 (1H, dd)
2. 93 (1H, dd), 3. 68 ~ 3. 76 (2H, m)
4. 28 ~ 4. 35 (1H, m), 4. 45 ~ 4. 51 (1H, m)

および (-) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2 - オン (6) 48. 1 mg (収率20%)

[a] D^{20} - 0. 77° (c 1. 03, CHCl₃)

IR (CHCl₃) : 1740cm⁻¹

1H-NMR δ : 1. 58 ~ 2. 12 (4H, m), 2. 41 ~ 2. 53 (1H, m), 2. 60 ~ 2. 67 (1H, m), 3. 63 (1H, dd), 3. 69 (1H, dd), 4. 50 ~ 4. 56 (1H, m)

を得た。

【0024】(実施例4) (-) - 6 - クロロメチルジヒドロビラン - 2 - オン (式(化4)の化合物) の製造
実施例3で得た (+) - 6 - クロロメチル - 4 - ヒドロ

キシテトラヒドロビラン - 2 - オン 50mg (0. 304ミリモル)、p - トルエンスルホン酸 57. 8mg (0. 304ミリモル)、ベンゼン 5mlの混合物を 30 分還流した。反応終了後、ベンゼンを蒸留水を加えジクロロメ

タンで抽出し無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン:酢酸エチル4:1)に付し、(-) - *

[a] D^{25} -144.8° (c 3.09, $CHCl_3$)

IR ($CHCl_3$) : 1730 cm^{-1}

1H -NMR δ : 2.54~2.59 (2H, m), 2.71 (1H, dd)
3.76 (1H, dd), 4.64~4.71 (1H, m)
6.05~6.09 (1H, m), 6.91~6.95 (1H, m)

を得た。

【0025】(実施例5) (-) - 6 - クロロメチルテトラジヒドロビラン - 2 - オン(式(化5)の化合物の製造

実施例4で得た (-) - 6 - クロロメチルジヒドロビラン - 2 - オン 150 mg (1.024ミルモル)、酢酸エキサン:酢酸エチル 146 mg (収率96%)

[a] D^{25} -0.77° (c 1.00, $CHCl_3$)

IR ($CHCl_3$) : 1740 cm^{-1}

1H -NMR δ : 1.58~2.12 (4H, m), 2.41~2.53 (1H, m), 2.60~2.67 (1H, m), 3.63 (1H, dd), 3.69 (1H, dd), 4.50~4.56 (1H, m)

を得た。

【0026】(実施例6) (-) - 5, 6 - エボキシヘキサン酸メチル(式(化6)の化合物)の製造実施例5で得た (-) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2 - オン 48.7 mg (0.328ミリモル)、メタノール 1mlの混合物に水冷下炭酸カリウム 67.9 mg (0.492ミリモル)を加え30分、さらに室温で5時間攪拌した。メタノールで留去したのち得られた残渣に10★

[a] D^{25} -13.6° (c 1.94, $CHCl_3$)

(文献値 [a] D^{25} -16.02° (c 0.58, $CHCl_3$))

IR ($CHCl_3$) : 1740 cm^{-1} (文献値 1740)

1H -NMR δ : 1.49~1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t), 2.48 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 2.92 (1H, m), 3.68 (3H, s)

(文献値 1.49~1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t), 2.48 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 2.92 (1H, m), 3.68 (3H, s))

【0027】

【発明の効果】生理活性化合物の合成の出発物質として有用な光学活性5, 6 - エボキシヘキサン酸エステル類の製造において、従来より合成ステップが少ない効率的な製造法が提供された。また、上記製造法に必要な新規な光学活性化合物である化2で表される、光学活性6 -

*6 - クロロメチルジヒドロビラン - 2 - オン 35.8 mg (収率81%)

※チル 6ml、10% - パラジウム - 炭素 60 mg、の混合物を水素雰囲気下2時間攪拌した。反応終了後触媒を濾過で除去し、溶媒を留去したのち残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン:酢酸エチル5:1)に付し、(-) - 6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2 - オン

*%塩酸を加え中和しクロロメタンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣として純粋な(-) - 5, 6 - エボキシヘキサン酸メチル(式(化6)の化合物) 35.4 mg (収率75%)を得た。またこのものの物性値はよく文献値(M. Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull., 38, 2381 (1990))と一致した。

クロロメチルテトラヒドロビラン - 2, 4 - ジオン、化3で表される光学活性6 - クロロメチル - 4 - ヒドロキシテトラヒドロビラン - 2 - オン、化4で表される光学活性6 - クロロメチルジヒドロビラン - 2 - オンおよび化5で表される光学活性6 - クロロメチルテトラヒドロビラン - 2 - オンが提供された。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.